

Нейронная основа анксиолитических эффектов каннабидиола (КБД) при генерализованном социальном тревожном расстройстве: предварительный отчет

Тезисы статьи

Исследования на животных и людях показывают, что каннабидиол (КБД), основной компонент конопли посевной, обладает анксиолитическими свойствами. Однако на сегодняшний день ни в одном исследовании не изучалось влияние этого соединения на патологическую тревогу человека и лежащие в ее основе мозговые механизмы. Целью настоящего исследования было изучить влияние препарата на пациентов с генерализованным социальным тревожным расстройством (СТР) с использованием функциональной нейровизуализации. Региональный мозговой кровоток (РМК) в покое измеряли дважды с использованием однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (99m) Tc-ECD-SPECT у 10 пациентов с СТР, не получавших лечения. На первом сеансе в ходе процедуры двойной анонимности давали перорально дозу КБД (400 мг) или плацебо. На втором сеансе была проведена та же процедура с использованием препарата, который не вводился на предыдущем сеансе. Внутригрупповые сравнения РМК были выполнены с использованием статистического параметрического картирования. По сравнению с плацебо, КБД был связан со значительным снижением субъективной тревожности ($p < 0,001$), снижением захвата ECD в левой парагиппокампальной извилине, гиппокампе и нижней височной извилине ($p < 0,001$, без учета поправки) и увеличением захвата ECD в правой задней поясной извилине ($p < 0,001$, без учета поправки). Эти результаты свидетельствуют о том, что КБД снижает тревожность при СТР и что это связано с его воздействием на активность лимбической и паралимбической областей мозга.

Введение

Генерализованное социальное тревожное расстройство (СТР) является одним из наиболее распространенных и ухудшающих жизнь тревожных состояний. Однако фармакологическое лечение СТР остается проблематичным, поскольку оно плохо контролируется доступными в настоящее время лекарственными средствами, и только около 30% пациентов достигают истинного выздоровления или ремиссии (Бланко и др., 2002). Таким образом, существует явная необходимость в разработке и исследовании новых терапевтических средств для лечения СТР.

Хотя хорошо известно, что употребление конопли посевной может вызывать побочные эффекты, включая беспокойство, существуют убедительные доказательства того, что многие люди используют этот препарат для облегчения симптомов тревоги (Криппа и др., 2009). Более того, было высказано предположение, что люди с СТР с большей вероятностью употребляют коноплю посевную для “самолечения” тревожных реакций (Букнер и др., 2008), чем люди с другими тревожными расстройствами. Эти явно противоречивые утверждения могут частично отражать тот факт, что низкие дозы наиболее известного компонента растения, Δ^9 -тетрагидроканнабинола (Δ^9 -ТГК), обладают анксиолитическими эффектами, тогда как более высокие дозы вызывают анксиогенные реакции (Криппа и др., 2010; Фусар-Поли и др., 2009; Виверос и др., 2005).

Кроме того, конопля посевная (*Cannabis sativa*) содержит множество соединений, которые могут обладать различными психоактивными свойствами (Зуарди и др., 2006). В частности, каннабидиол (КБД), одно из основных не психодислептических соединений из растения конопля посевная, продемонстрировал анксиолитические эффекты как в исследованиях на животных, так и на людях (Зуарди и др., 1993b; Зуарди и др., 2006). Используя функциональную нейровизуализацию у здоровых добровольцев, мы недавно обнаружили, что КБД обладает анксиолитическими свойствами и что эти эффекты связаны с действием на лимбические и паралимбические области мозга (Криппа и др., 2004; Фусар-Поли и др., 2009).

Таким образом, мы выдвинули гипотезу, что КБД может быть эффективным при СТР. Однако на сегодняшний день ни в одном исследовании не изучалось влияние КБД на патологическую тревогу человека и лежащие в ее основе мозговые механизмы. Поэтому в настоящем исследовании мы применили функциональную нейровизуализацию для изучения нейрофизиологических основ воздействия КБД на пациентов с СТР. Основываясь на предыдущих исследованиях эффектов КБД с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) (Криппа и др., 2004) и функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) (Фусар-Поли и др., 2009), мы предсказали, что по сравнению с плацебо КБД уменьшит беспокойство у пациентов с СТР и что этот эффект будет связан с регулированием функциональной активности височно-лимбических структур (комплекса мозжечковая миндалина-гиппокамп и парагиппокампальная извилина) и паралимбических областей, включая поясную кору.

Насколько нам известно, это первое исследование, в котором непосредственно изучалось влияние КБД на нейроны и/или поведение у пациентов с тревожным расстройством.

Методы

Субъекты

Десять мужчин-правшей с генерализованным СТР, отобранных из эпидемиологической выборки из 2320 студентов университетов, были выбраны с помощью процедуры скрининга, описанной в другом документе (Криппа и др., 2008; Де Лима Осорио и др., 2007). У них был диагноз СТР, подтвержденный структурированным клиническим интервью для DSM-IV. Участники были в возрасте от 20 до 33 лет (средний возраст 24,2 года; среднее отклонение 3,7), не получали лечение ранее и не имели каких-либо сопутствующих психических расстройств. Их средний возраст начала заболевания составил 9,1 лет (среднее отклонение 1,53), а средняя продолжительность болезни составила 14,8 лет (среднее отклонение 3,12).

Тяжесть СТР оценивалась с помощью португальской версии (Осорио и др., 2006, 2010) Краткой шкалы социального тревожного расстройства (BSPS) (Дэвидсон и др., 1991) и с использованием португальской версии (Осорио и др., 2009) Шкалы измерения тяжести социального тревожного расстройства (SPIN) (Коннор и др., 2000). BSPS – это инструмент, целью которого является скрининг и количественная оценка различных симптомов, характерных для СТР. Он состоит из 18 пунктов, разделенных на три подшкалы (страх, избегание и физиологические симптомы), которые оцениваются по пятибалльной шкале Лайкерта и при суммировании дают общую оценку от 0 до 76 баллов. Характерная достоверность оказалась отличной при предельном балле от 18 до 19. Чтобы улучшить и стандартизировать применение и надежность этой шкалы, Осорио и др. (2006) предложили руководство по проведению собеседований.

SPIN – это инструмент для самостоятельного применения, созданный на основе шкалы BSPS. Он состоит из 17 пунктов, которые оцениваются по пятибалльной шкале Лайкерта, с максимальным общим баллом 68. Достоверность критерия выявила отличную чувствительность и специфичность при предельном балле 19. Другие психометрические свойства, как BSPS, так и SPIN, неизменно считались надежными в различных исследованиях и культурах.

Все испытуемые имели общие баллы выше 52 по Шкале измерения тяжести социального тревожного расстройства (SPIN) и выше 54 по Краткой шкале социального тревожного расстройства (BSPS), таким образом, они были классифицированы как страдающие тяжелой социофобией. Их средний вес колебался в пределах 65-91 кг, а индекс массы тела колебался в пределах 21-25 кг/м². Они были включены в исследование, если у них в анамнезе не было черепно-мозговой травмы, неврологических заболеваний, электрошоковой терапии, употребления наркотиков/алкоголя в текущий момент или в прошлом (а также злоупотребления ими) или серьезных заболеваний, и они не получали никаких лекарств в течение по крайней мере 3 месяцев до исследования (Мэтью и др., 1992). Данные были получены на основе полустандартизированной анкеты и физического обследования. Все они были некурящими (табак), употребляли марихуану не более пяти раз в своей жизни, причем в прошлом году не употребляли. Никто из них никогда не употреблял никаких других запрещенных наркотиков. Хотя анализы мочи или крови не проводились, чтобы убедиться в отсутствии употребления марихуаны. Мы оценили прошлое и текущее употребление этого или других запрещенных наркотиков с помощью полуструктурированной анкеты и Индекса тяжести зависимости (ASI) (МакЛеллан и др., 1980). Ни один субъект ранее не подвергался ОФЭКТ или другим процедурам радиационной медицины. Клиническая и демографическая информация о выборке пациентов приведена в таблице 1. Все испытуемые дали письменное информированное согласие после того, как были полностью проинформированы о процедуре исследования, чему предшествовало одобрение местным этическим комитетом (HCRP № 11559/04).

Лекарственный препарат

КБД (400 мг) примерно на 99,9% чистого (THC-Pharm; Франкфурт, Германия) растворяли в кукурузном масле. Такое же количество кукурузного масла использовалось в качестве плацебо. Препарат и плацебо были упакованы в идентичные желатиновые капсулы. Предыдущие исследования показали, что пиковая концентрация пероральной дозы КБД в плазме обычно наступает через 1-2 ч после приема внутрь (Агурелл и др., 1981; Богвардт и др., 2008; Фусар-Поли и др., 2009).

Шкала самооценки субъективных состояний во время процедуры ОФЭКТ-визуализации

Субъективные состояния оценивались с помощью Визуальной аналоговой шкалы настроения (VAMS) Норриса (1971), переведенной на португальский язык (Зуарди и Карниол, 1981).

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов с социальным тревожным расстройством ($n=10$)

Возраст (лет)	24,2 (среднее отклонение 3,7)
Возраст начала заболевания (годы)	9,1 (среднее отклонение 1,53)
Продолжительность болезни (годы)	14,8 (среднее отклонение 3,12)
Показатели социальной тревожности	
BSPS	61,0 (среднее отклонение 5,4)
SPIN	57,9 (среднее отклонение 4,7)
Вес(кг)	74,1 (65–91 кг; среднее отклонение 8,8)

BSPS: Краткая шкала социального тревожного расстройства, SPIN: Шкала измерения тяжести социального тревожного расстройства

В этой шкале испытуемому предлагается отметить точку, которая идентифицирует его/ее текущее субъективное состояние. Точку следует отметить на 10-сантиметровой прямой линии, расположенной между двумя словами, описывающими противоположные состояния настроения (например, спокойное–возбужденное). Шкала состоит из 16 пунктов, которые факторный анализ сгруппировал по четырем факторам, а именно: тревога, психическая седация, физическая седация и другие ощущения и поведение (Зуарди и др., 1993b). Фактор тревожности состоял из трех шкал (спокойный–возбужденный; расслабленный–напряженный и спокойный–обеспокоенный) вместо двух шкал, полученных с помощью факторного анализа английской версии (Бонд и Лейдер, 1974). Опубликованные результаты показали, что шкала VAMS более чувствительна, чем Шкала реактивной и личностной тревожности (STAI-S), для выявления влияния лекарств на тревожность (Халак и др., 2010; Зуарди и др., 1993b), при условии, что даны первоначальные инструкции и проводится контроль, чтобы ограничить склонность субъектов к экстремальным вариантам (Гуимара и др., 1989). Поэтому перед экспериментом ОФЭКТ каждый доброволец прошел тщательный тренинг по заполнению этой шкалы.

Субъективные оценки шкалы VAMS были сделаны в пять разных временных точек: за 30 мин до приема препарата; во время приема препарата; через 60 мин (предстрессовое состояние) и через 75 мин после приема препарата (адаптация); и сразу после ОФЭКТ-сканирования (постстрессовое состояние; через 140 мин после приема препарата). Процедура, вызывающая чувство тревоги, состояла из самой процедуры ОФЭКТ, которая включает в себя введение внутривенного катетера и воздействие аппарата в совершенно необычной ситуации (медицинская среда, большой смотровой аппарат). Термины ‘предстрессовое состояние’, ‘адаптация’ и ‘постстрессовое состояние’ относятся к моментам сеанса сканирования, во время которого заполнялась шкала VAMS.

ОФЭКТ-визуализация

Используя методику ОФЭКТ в рандомизированном исследовании с двойной анонимной выборкой, с повторными измерениями и внутригрупповой перекрестной схемой, мы сравнили влияние КБД и плацебо на региональный мозговой кровоток в состоянии покоя (РМК) у пациентов с СТР. Каждого субъекта оценивали дважды с интервалом в 1 неделю, для чего использовались идентичные процедуры, за исключением введенного препарата. В ходе экспериментального сеанса, после 30-минутного периода адаптации, испытуемым давали перорально однократную дозу КБД (400 мг) или плацебо. Получение ОФЭКТ-изображения выполняли через 110 мин после приема препарата (двухдетекторная система SOPHY DST (Sophy Medical Vision, США), через 20 мин после внутривенной инъекции $740 \text{ МБк } ^{99\text{m}}\text{Tc-ECD}$ в состоянии покоя; низкоэнергетические коллиматоры высокого разрешения; 128 изображений; матрица 128 x 128 (30 с на просмотр); общее время исследования 30 мин; 75 000 единиц/кадров/головок).

Необработанные изображения были предварительно отфильтрованы с помощью фильтра Баттерворта (порядковый номер 9, частота среза 0,14) и восстановлены с помощью отфильтрованной обратной проекции в виде трансаксиальных срезов, параллельных продольной оси височной доли. Поправка на затухания была выполнена с учетом размера пикселя 2,55 мм и с использованием алгоритма первого порядка Чанга (коэффициент 0,12/см).

Обработка изображений и статистический анализ

Изображения анализировали с использованием программного обеспечения для статистического параметрического картирования (SPM2; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Институт неврологии, Лондон, Великобритания) в MATLAB 6.1 (MathWorks, Массачусетс).

Первые этапы обработки включали создание индивидуального шаблона ОФЭКТ. Для достижения этой цели два ОФЭКТ-изображения каждого пациента (процедуры с введением КБД и плацебо) были обработаны с использованием линейных 12-параметрических аффинных преобразований до стандартного ОФЭКТ-шаблона SPM2, который основан на комплексе наборов данных РМК здоровых субъектов Монреальского неврологического института (MNI) (Мацциотта и др., 1995). После пространственной стандартизации все изображения были усреднены, а затем сглажены до полной ширины 8 мм при половинном максимальном изотропном гауссовом ядре, т.е. создан наш индивидуальный шаблон ОФЭКТ.

Затем исходные наборы данных всех испытуемых (полученные после приема КБД или плацебо) были обработаны. Данный процесс включал: пространственную стандартизацию к индивидуализированному шаблону ОФЭКТ с использованием линейных (перемещения и повороты) и нелинейных преобразований (нелинейные базовые функции $3 \times 4 \times 3$); повторную нарезку с использованием трехлинейной интерполяции до конечного размера объемного трехмерного пикселя (вокселя) $2 \times 2 \times 2 \text{ мм}^3$; и сглаживание пространственно нормализованных изображений с полной шириной 12 мм при половинном максимальном изотропном гауссовом ядре. Полученные сглаженные изображения были использованы в статистическом анализе.

Сопоставление состояний при региональном захвате меток (КБД и плацебо) проводилось на базе воксель-на-воксель с использованием общей линейной модели, основанной на теории случайного гауссова поля (Фристон и др., 1995), с использованием проведенных по парным выборкам парных Т-тестов. Перед статистическим тестированием региональный захват ECD каждым вокселем у каждого субъекта было стандартизировано до среднего глобального захвата изображения у этого субъекта с использованием пропорционального масштабирования.

В статистический анализ включались только воксели с интенсивностью сигнала выше порогового значения 0,8 от глобального среднего (рассчитанного с использованием стандартизированных значений). Результаты были отображены в виде статистических параметрических карт (SPM) в стандартном пространстве. Статистический порог $Z=3,09$ ($p < 0,001$, односторонний) и минимальная протяженность кластера в 20 вокселей использовались для проверки значимых результатов в областях мозга, где изменения захвата ECD были предсказаны априори. Ранее эмпирически было показано, что порог $p < 0,001$, не скорректированный для множественных сравнений, обеспечивает хорошую защиту от ложноположительных результатов при наличии четких гипотез относительно местоположения результатов в предыдущих исследованиях функциональной визуализации с использованием подхода SPM (Фристон и др., 1996). Выбор наших априорных областей мозга был основан на предыдущих исследованиях с использованием КБД (Криппа и др., 2004; Фусар-Поли и др., 2009), и они включали медиальную височную кору (охватывающую парагиппокампальную извилину, миндалевидное тело и гиппокамп) и заднюю поясную извилину. Анатомическая локализация кластеров статистической значимости, показанных на полученном SPM, включающем эти области мозга, была проведена с использованием инструмента анатомической автоматической маркировки (AAL), доступного в пакете SPM2, который предоставляет предварительно определенный набор рамок изображения интересующей области, которые были нарисованы вручную по всему мозгу на стандартизированных изображениях MNI с высоким разрешением (Цурио-Мазойер и др., 2002). Другие, непредсказуемые различия между состояниями считались значимыми только в том случае, если они выдерживали групповую вероятность ошибки (FWE) при множественных сравнениях ($p < 0,05$) по всему мозгу (Фристон и др., 1996). Координаты MNI для вокселя максимальной статистической значимости для каждой анатомической области мозга, включенной в данный кластер значимости, были преобразованы в систему Талайраха и Турнуа (1988) с использованием метода, описанного Бреттом и др. (2002).

Четыре фактора VAMS были подвергнуты двустороннему дисперсионному анализу с повторными измерениями (ANOVA) для оценки статистической значимости основных эффектов времени и лекарственного средства, а также взаимодействия лекарственное средство \times время. Когда взаимодействие лекарственное средство \times время было значительным, различия между КБД и плацебо на каждой фазе экспериментального сеанса анализировались с помощью парных выборочных Т-тестов.

Корреляции обработки одного вокселя за один проход между индексами захвата региональной метки и каждым из показателей фактора VAMS также были исследованы с помощью SPM2 на тех же уровнях статистической значимости, что и описанные выше для сравнений РМК в разных условиях ($p < 0,01$, без учета поправок). Среднее изменение по сравнению с базовыми показателями и последний контрольный момент времени, в который VAMS был применен до получения изображения (75 мин после приема препарата), были выбраны для сопоставления данных, учитывая близость этого момента времени к инъекции метки ОФЭКТ, и из-за того, что это точка, в которой ожидается, что КБД окажет максимальный анксиолитический эффект среди всех временных точек, выбранных для оценки во время экспериментальной сессии (Боргвардт и др., 2008; Криппа и др., 2004; Фусар-Поли и др., 2009; Зуарди и др., 1993а, 1993б). Наконец, выбор этого момента времени также был основан на предыдущих фармакологических исследованиях, которые показали, что пик пероральной дозы КБД в плазме обычно наступает через 1-2 ч после приема (Агурел и др., 1981; Боргвардт и др., 2008; Фусар-Поли и др., 2009).

, 1981; Боргвардт и др., 2008; Фусар-Поли и др., 2009).

Результаты

VAMS

ANOVA для фактора тревоги показал значительное основное влияние времени ($F(4,36) = 21,4; p < 0,001$) и лекарственного средства ($F(1,9) = 6,6; p < 0,03$), а также значительное время лекарственного взаимодействия ($F(4,36) = 10,3; p < 0,001$) (Рис. 1а; Таблица 2).

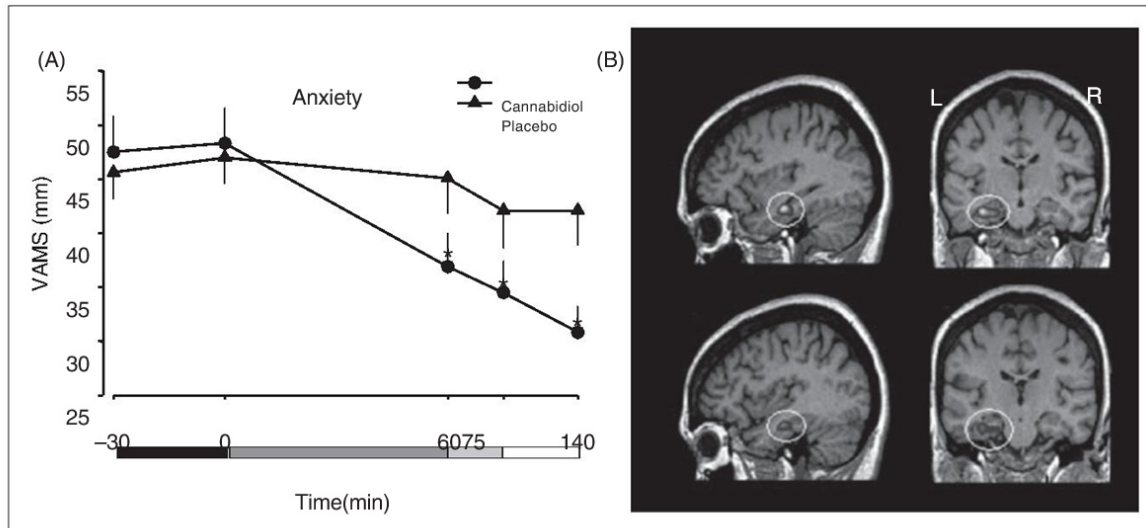


Рисунок 1. (А) Влияние КБД и плацебо на фактор тревожности VAMS. Баллы представляют собой средние значения (\pm SEM) оценок 10 испытуемых с социальным тревожным расстройством на этапах эксперимента: до приема препарата (■), до стрессового состояния (■), при адаптации (■) и в пост стрессовом состоянии (□). Звездочки (*) указывают на значительное отличие от плацебо в каждой фазе. (В) Очаг в мозге (обведен кружком) со значительным снижением РМК у субъектов с социальным тревожным расстройством ($n=10$) во время приема КБД по сравнению с плацебо на сагиттальных срезах (левая сторона рисунка) и корональных срезах (правая сторона рисунка), расположенных в левой области гиппокампа.

Анализ состояний по полученным результатам в каждый момент времени показал, что КБД был связан со значительным снижением показателей тревожности VAMS на этапах введения катетера в вену (60 мин после приема препарата, $t=2,74, p=0,02$), отдыхом перед ОФЭКТ (75 мин после приема препарата, $t=3,61, p=0,006$) и после ОФЭКТ-визуализации (140 мин после приема препарата, $t=3,94, p=0,003$) по сравнению с плацебо (рис. 1а; Таблица 2). Результаты ANOVA для факторов: физическая седация (время $F(4,36)=0,99$; препарат $F(1,9)=3,39$ и взаимодействие $F(4,36)=2,34$), психическая седация (время $F(4,36)=1,68$; препарат $F(1,9)=1,90$ и взаимодействие $F(4,36)=1,4$), а также другие эмоции и поведение (время $F(4,36)=2,66$; препарат $F(1,9)=1,46$ и взаимодействие $F(4,36)=0,05$) не были значимыми (таблица 2).

Сопоставление состояний РМК

Сопоставление состояний при захвате меток показало, что по сравнению с плацебо КБД ослаблял поглощение ECD в кластере, охватывающем левую извилину гиппокампа и гиппокамп ($p < 0,001$, без учета поправок на множественные сравнения; Таблица 3; Рисунок 1b). И наоборот, наблюдался кластер значительно увеличенного захвата ECD в правой задней поясной извилине (BA23/31) при приеме КБД по сравнению с состоянием при приеме плацебо ($p < 0,001$, без поправок) (таблица 3; Рисунок 2). Не было никаких других кластеров дифференциальной стимуляции ни в прогнозируемых, ни в не прогнозируемых областях мозга.

Соответствие между показателями РМК и оценками субъективного состояния

Не было обнаружено соответствия между субъективными оценками в VAMS и захватом ECD в каких-либо областях мозга, спрогнозированным заранее или нет, ни при приеме КБД, ни при приеме плацебо.

Обсуждение

Данное исследование продемонстрировало, что однократное введение КБД, одного из основных психоактивных компонентов конопли посевной, может уменьшить субъективную тревогу у пациентов с клинически подтвержденным диагнозом тревожного расстройства, в данном случае СТР. Кроме того, настоящее исследование показывает, что такая поведенческая реакция связана с изменениями в функциональной активности областей мозга, участвующих в обработке тревоги.

Поскольку процедура ОФЭКТ-нейровизуализации сама по себе может быть интерпретирована как анксиогенная ситуация, она позволяет оценить анксиолитическое действие фармакологических агентов (Криппа и др., 2004; Фусар-Поли и др., 2009; Джордани и др., 1990; Грей и др., 2000; Гур и др., 1987; Малиция, 1999). Подобно нашим предыдущим результатам у здоровых людей (Криппа и др., 2004), настоящие результаты показывают, что, по сравнению с плацебо, однократная доза КБД вызвала значительное снижение тревожности перед ОФЭКТ-сканированием у пациентов с СТР. Эти анксиолитические эффекты были обнаружены до (60 мин и 75 мин после приема препарата) вызывающей тревогу ситуации (инъекция метки-индикатора и процедура сканирования), что позволяет предположить, что КБД способствует адаптации к тревоге ожидания при социофобии. Следует отметить, что как избегание, так и тревога ожидания считаются ключевыми признаками СТР и представляют собой важные цели для клинического лечения расстройства (Дэвидсон, 2003). Мы также обнаружили анксиолитические эффекты КБД в фазе после процедуры ОФЭКТ (через 140 мин после приема препарата) по сравнению с плацебо. Этот вывод согласуется с результатами исследования (Зуарди и др., 1993b), в котором анксиолитический эффект КБД и ипсапирона сохранялся после стресса, связанного с публичными выступлениями. Таким образом, наши нынешние данные подтверждают, что это каннабиноидное соединение обладает анксиолитическими свойствами, что согласуется с результатами предыдущих исследований и на лабораторных животных (Кампос И Гуимара, 2008; Гуимара и др., 1990; Морейра и др., 2006; Масти и др., 1984; Онаиви и др., 1990; Зуарди и Карниол, 1983), и на людях (Криппа и др., 2004; Фусар-Поли и др., 2009; Зуарди и др., 1982, 1993b).

Как и в нашем предыдущем ОФЭКТ-исследовании здоровых добровольцев, принимавших ту же дозу КБД (400 мг) (Криппа и др., 2004), препарат хорошо переносился пациентами с СТР, и о побочных эффектах не сообщалось. Данный факт согласуется с предыдущими исследованиями на людях, которые показали, что КБД является безопасным и переносимым соединением без серьезных побочных эффектов при однократном введении перорально, с помощью ингаляции или внутривенно (Зуарди и др., 2006). Кроме того, длительное введение КБД перорально в различных ежедневных дозировках (от 10 до 1280 мг) здоровым добровольцам (Кухна и др., 1980) и пациентам с шизофренией (Зуарди и др., 1995, 2006), биполярным аффективным расстройством (Зуарди и др., 2010a), болезнью Паркинсона (Зуарди и др., 2009) и болезнью Хантингтона (Консрое и др., 1991), в числе прочих состояний (Зуарди, 2008), не вызвало каких-либо значительных побочных эффектов и не приводило к возникновению каких-либо неврологических, психиатрических или общих клинических проявлений (Кухна и др., 1980).

Анксиолитические эффекты, наблюдаемые при применении КБД, контрастируют с анксиогенными эффектами, вызываемыми высокими дозами Δ^9 -ТГК (Фусар-Поли и др., 2009; Мэтью и др., 1999; Зуарди и др., 1982, 2010b), и могут помочь объяснить, почему многие субъекты с генерализованным СТР используют каннабис для самолечения с целью уменьшения симптомов социофобии (Букнер и др., 2006, 2007, 2008).

Таблица 2. Влияние каннабидиола и плацебо на четыре фактора Визуальной аналоговой шкалы настроения (VAMS) у испытуемых с социальным тревожным расстройством ($n=10$) в течение пяти этапов эксперимента

Факторы VAMS	Препарат	Перед введением (30 мин)	В момент введения(0)	Перед стрессом (60мин)	Адаптация (75 мин)	После стресса (140 мин)
Тревога	КБД	48,33(10,4)	475(10,6)	36,9(9,9)*	34,5(9,2)*	30,8(7,7)*
	Плацебо	46,9(7,6)	45,6(7,6)	45,2(10,2)	42,1(11,2)	42,1(10,3)
Физическая седация	КБД	47,8(13,3)	47,8(9,9)	46,7(9,5)	46,9(10,7)	43,9(11,0)
	Плацебо	42,6(6,8)	43,3(6,9)	43,2(10,7)	45,2(10,1)	43,7(9,8)
Психическая седация	КБД	50,1(12,2)	44,9(6,4)	52,2(7,8)	52,3(6,2)	58,4(5,6)
	Плацебо	47,8(7,4)	49,1(7,7)	46,2(10,9)	47,5(6,8)	45,5(12,0)
Другие переживания	КБД	41,2(11,2)	44,2(9,4)	41,7(13,9)	40,8(13,2)	39,9(12,7)
	Плацебо	38,2(15,3)	41,7(13,4)	40,5(15,2)	39,7(12,4)	38,4(14,4)

*Значительное отличие от плацебо на той же фазе эксперимента, измеренное с помощью парных выборочных Т-тестов, когда повторные измерения ANOVA показали значительный основной эффект препарата и значительное взаимодействие между временем и лекарственным препаратом (подробности см. в тексте раздела результатов).

Таблица 3. Области значительного регионального изменения мозгового кровообращения при приеме каннабидиола по сравнению с плацебо у пациентов с социальным тревожным расстройством ($n=10$)

Показатель	Область мозга	K ^a	Z-балл ^b	Координаты Талайраха (x,y,z) ^c
КБД > Плацебо	Задняя поясная извилина ^d	28	3,62	8,26,31
Плацебо > КБД	Парагиппокампальная извилина ^e	31	3,47	34,13,18

^aОбщее количество вокселей в кластере.

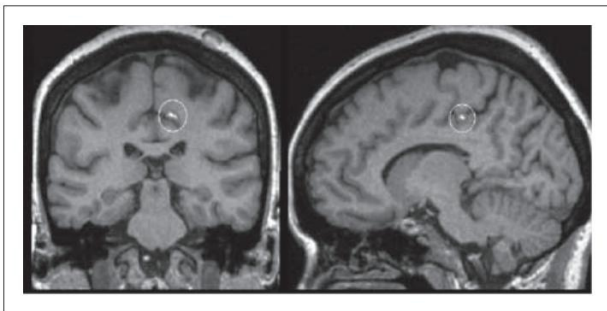
^bZ-балл для вокселя максимальной статистической значимости в кластере.

^cКоординаты вокселя максимальной статистической значимости согласно атласу Талайраха и Турну (1988).

^dПравое полушарие.

^eЛевое полушарие.

Рисунок 2. Очаг в мозге (обведен кружком) значительно увеличенного регионального мозгового кровотока у субъектов с социальным тревожным расстройством ($n=10$) во время приема каннабидиола по сравнению с плацебо показан на коронарном разрезе (левая сторона рисунка) и сагитальном разрезе (правая сторона рисунка), расположенных в правой задней поясной извилине.



В соответствии с нашей основной гипотезой и в соответствии с анксиолитическим эффектом на поведенческом уровне (Криппа и др., 2004; Фусар-Поли и др., 2009), КБД был в значительной степени связан с изменениями функциональной активности в лимбических и паралимбических областях коры головного мозга, которые последовательно участвуют в патофизиологии тревоги, с эффектами в левой парагиппокампальной извилине и гиппокампе, а также в правой задней поясной извилине (BA23/31) (Криппа и др., 2004; Феррари и др., 2008; Фрейтас-Феррари и др., 2010; Фусар-Поли и др., 2009; Трзесниак и др., 2008). Эти результаты согласуются с нашим предыдущим ОФЭКТ-исследованием (Криппа и др., 2004) и более поздним исследованием фМРТ (Фусар-Поли и др., 2009) на здоровых добровольцах. Кроме того, региональная локализация эффектов КБД в головном мозге, наблюдаемая в настоящем исследовании, согласуется с результатами нескольких предыдущих структурных (Феррари и др., 2008) и функциональных (Фрейтас-Феррари и др., 2010; Трзесниак и др., 2008) исследований изображений, в которых были задействованы лимбические, паралимбические и сенсорные области коры головного мозга, лежащие в основе симптомов тревожных расстройств в целом и СТР в частности.

Считается, что парагиппокампальная извилина и гиппокамп играют ключевую роль в запуске страха и тревоги. Однако мы обнаружили у пациентов с СТР, что КБД по сравнению с плацебо приводил к значительному снижению активности парагиппокампальной извилины, а не к увеличению РМК, как мы ранее наблюдали у здоровых людей, используя точно такую же экспериментальную парадигму, описанную здесь (Криппа и др., 2004). Эти противоречивые результаты могут отражать различия в активности этой медиальной височной структуры у здоровых людей и пациентов с клиническими тревожными расстройствами (Ху и др., 2007; Лиотти и др., 2000). Пациенты с социофобией продемонстрировали повышенную активность парагиппокампальной извилины–гиппокампа и симптомы тревоги во время вызывающих стресс публичных выступлений. Указанные симптомы исчезли после лечения циталопрамом (40 мг/сут) (Фурмарк и др., 2005). Кроме того, исследования функциональной нейровизуализации также показали повышенную активность в гиппокампе в связи с тревогой при обсессивно–компульсивном расстройстве (ОКР) (МакГир и др., 1994), паническом расстройстве (ПР) (Бошуисен и др., 2002; Быстрицкий и др., 2001), посттравматическом стрессовом расстройстве (ПТСР) (Осух и др., 2001), СТР (Шнайдер и др., 1999) и простой фобии (Шинле и др., 2005; Велтман и др., 2004). Взятые вместе, эти исследования предполагают, что патологическая тревога может быть связана с повышенной функциональной активностью гиппокампа и парагиппокампальной извилины, и связанное с приемом КБД снижение активности в этой области мозга, наблюдаемое в настоящем исследовании, согласуется с анксиолитическим эффектом КБД у страдающих СТР.

В настоящем исследовании единственной областью мозга, которая продемонстрировала значительно повышенную активность после введения КБД, была правая кора задней части поясной извилины. Эта область, тесно связанная с темпоролимбическими структурами (Афффи и Бергман, 1998; Мэддок, 1999; Вогт и др., 1992), также считается существенно вовлеченной в обработку информации, связанной с эмоциями, как у животных, так и у людей (МакЛин, 1993; Мэддок, 1999). Изменения функциональной активности задней поясной извилины были обнаружены у здоровых людей (Доронбеков и др., 2005; Фишер и др., 1996), людей с посттравматическим стрессовым расстройством (Бремнер и др., 1999), специфическими фобиями (Штраубе и др., 2004), пациентов с ПР (Быстрицкий и др., 2001; Мэддок и др., 2003) и пациентов с ОКР (Малтби и др., 2005; МакГир и др., 1994; Саксена и др., 2004; Сзесзко и др., 2005). Кроме того, стимуляция тревоги у пациентов с фобией была связана с деактивацией области задней поясной извилины (Вик и др., 1993). Эти результаты согласуются с нашими наблюдениями за анксиолитическим эффектом КБД у пациентов с СТР и связанным с приемом КБД снижением активности в этой области мозга. Однако в исследованиях с функциональной нейровизуализацией, изучающих тревогу и расстройства с клинически выраженными симптомами тревоги также сообщалось как об увеличении, так и об отсутствии изменений активности задней поясной извилины (Канистрато и Раух, 2003; Эсер и др., 2009; Эткин и Вагер, 2007; Раух и др., 2001, 2002; Трзесниак и др., 2008). Механизмы действия на молекулярном уровне, посредством которых КБД оказывает свое анксиолитическое действие, остаются неизвестными. Недавнее исследование на животных показало, что анксиолитический эффект КБД в тесте Фогеля не зависит от активации бензодиазепиновых рецепторов (Морейра и др., 2006). Хотя КБД не действует посредством известных каннабиноидных рецепторов (CB1 или CB2), наблюдаемая ранее стереоспецифичность может указывать на то, что этот каннабиноид связывается в головном мозге с другим типом рецепторов (Мечулам и Ханус, 2002; Зуарди, 2008). Более того, экспериментальные данные показали, что КБД способен антагонизировать агонисты рецепторов CB1/CB2 в достаточно низких концентрациях, хотя хорошо известно, что это соединение обладает низким сродством к рецепторам CB (Томас и др., 2007). Такие результаты повышают вероятность того, что этот антагонизм носит неконкурентный характер, гипотеза, которая была недавно выдвинута (Пертви, 2008). Вполне возможно, что анксиолитические эффекты КБД могут быть обусловлены действием эндогенного каннабиноида анандамида в головном мозге. Анксиогенные ситуации могут приводить к высвобождению анандамида в миндалине (Марсикано и др., 2002), и этот эндоканнабиноид, в свою очередь, может влиять на эмоциональные состояния, регулируя сигналы отсюда в другие области мозга (Фройнд и др., 2003; Гаетани и др., 2003). Кроме того, гидролиз анандамида (Бисогно и др., 2001; Рахшан и др., 2000; Ватанабе и др., 1996) в микросомах мозга мыши и опосредованный носителем клеточный захват анандамида в тучных клетках (Бисогно и др., 2001) ингибируются КБД. Эти результаты свидетельствуют о том, что введение данного каннабиноида может усиливать эндогенную активность анандамида. В целом, выработка анандамида путем активации миндалины в ответ на страх может быть частью системы отрицательной обратной связи, которая уменьшает тревогу и участвует в контроле тревожных состояний. И было высказано предположение, что гидролиз анандамида может быть новой мишенью для успокаивающих препаратов (Гаетани и др., 2003). Наконец, другая возможность заключается в том, что КБД действует как агонист на рецептор человека 5-HT_{1A} в зависимости от концентрации (Кампос и Гуимара, 2008; Ресстел и др., 2009; Руссо и др., 2005; Занелати и др., 2010), действие, которое также может быть связано с анксиолитическими эффектами КБД. Как упоминалось выше, было показано, что как КБД, так и ипсапирон, хорошо известный агонист рецептора 5-HT_{1A}, оказывают сильно выраженное анксиолитическое действие у испытуемых, подвергнутых тесту на имитацию публичных выступлений (Зуарди и др., 1993b).

Области мозга, в которых мы обнаружили модулирующие эффекты КБД и которые явно вовлечены в выражение тревоги в различных контекстах, также имели отношение к анксиолитическим эффектам диазепама (Ди Пиеро и др., 2001), циталопрама (Кейри и др., 2004; Фурмарк и др., 2005; Ван дер Линден и др., 2000), эсциталопрама (Шпинделеггер и др., 2009), нефазодона (Килтс и др., 2006), сертралина, дезипрамина (Хоен-Сарик и др., 2005) и когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) при тревожных расстройствах (Пакетт и др., 2003; Праско и др., 2004; Роффман и др., 2005). Однако, хотя медиальные височные области, которые показывают ОФЭКТ-изменения в данном исследовании, были вовлечены в развитие тревоги, они не уникальны для этого состояния, поскольку эти области также были вовлечены в психоз, настроение и память (Райхенберг и Харви, 2007), и большинство исследований визуализации тревоги показывают изменения в мозжечковой миндалине (Феррари и др., 2008; Трзесниак и др., 2008), что не было затронуто в данном исследовании. Отсутствие изменений в мозжечковой миндалине может отражать внутренние трудности при исследовании этой структуры с использованием методов визуализации, а именно, это небольшая структура в непосредственной близости от костных и ареальных структур базального отдела черепа и носовых полостей.

В настоящем исследовании субъективные оценки показали, что анксиолитические эффекты КБД не были связаны с седативным действием. Наши нынешние результаты контрастируют с седативными эффектами КБД, наблюдаемыми у животных (Пикенс, 1981; Зуарди и др., 1981, 1991), людей (Карлини и др., 1979; Зуарди и др., 1982, 1993а), а также в наших предыдущих исследованиях с использованием ОФЭКТ и фМРТ с участием здоровых подопытных (Криппа и др., 2004; Фусар-Поли и др., 2009). Также в поддержку мнения о том, что седативные эффекты не влияли на настоящие результаты, у пациентов с СТР не было обнаружено изменений гипоталамической активности, связанных с приемом КБД. Снижение активности гипоталамуса было обнаружено в связи с введением КБД в нашем предыдущем ОФЭКТ-исследовании со здоровыми добровольцами, а также в других исследованиях с использованием различных седативных соединений (Тунг и др., 2001).

Результаты, представленные в настоящем документе, следует интерпретировать с осторожностью, учитывая ограниченность исследования. Во-первых, было бы желательно измерить уровни КБД в плазме и связать такие измерения с величиной изменений РМК; без кривой доза- реакция остаются сомнения в отношении региональных церебральных эффектов КБД.

Однако следует отметить, что предыдущие исследования не смогли подтвердить, существует ли прямая связь между уровнями каннабиноидов в плазме, в частности КБД, и их клиническими эффектами (Агурелл и др., 1986). Кроме того, выборка испытуемых была небольшой и не включала контрольные субъекты, а относительно более низкая чувствительность метода ОФЭКТ по сравнению с другими методами функциональной визуализации ограничивала статистическую мощность исследования. Кроме того, учитывая изначально ограниченное пространственное разрешение ОФЭКТ и стадию сглаживания, включенную в обработку SPM перед статистическим анализом, следует проявлять осторожность при интерпретации результатов больших очагов изменений захвата меток в небольших структурах мозга (таких как мозжечковая миндалина, гиппокамп и парагиппокампальная извилина).

Другое ограничение исследования связано с отсутствием абсолютных количественных оценок РМК при использовании ОФЭКТ-меток, включая используемый здесь метод ECD. Поскольку мы рассчитали относительные показатели РМК, стандартизированные по среднему глобальному захвату меток в головном мозге, невозможно исключить возможность того, что на такие показатели РМК повлияли бы различия в глобальном кровотоке. Наконец, следует отметить, что различия в образцах захвата отделами мозга, полученные с помощью используемой здесь методики ^{99m}Tc -ECD-SPECT, были продемонстрированы по сравнению с более часто используемым методом ^{99m}Tc -HMPAO. Эти различия, вероятно, обусловлены особыми характеристиками двух меток быть зафиксированными мозгом. Различия в оценках РМК в состоянии покоя, полученных с помощью этих двух методов ОФЭКТ, по сравнению с измерениями РМК с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F -FDG, наблюдаются в ряде областей мозга, включая парагиппокампальную извилину и заднюю поясную извилину коры, на которые, как было обнаружено в настоящем исследовании, влияет КБД. Однако маловероятно, что результаты, представленные здесь, отражают особые характеристики ECD, связанные со способностью быть зафиксированными мозгом, а не истинное влияние КБД на РМК. Широко продемонстрирована методика ^{99m}Tc -ECD-SPECT, обеспечивающая достоверные измерения РМК в состоянии покоя. Более того, точно такой же протокол для ОФЭКТ-визуализации с ECD использовался в двух сеансах сканирования для каждого субъекта. Таким образом, различия в захвате метки при сканировании могут быть связаны с эффектами КБД по сравнению с плацебо, а не с какими-либо конкретными свойствами самой метки ECD. Все эти ограничения можно преодолеть в будущих исследованиях, изучающих большую выборку людей с СТР (и включая субъектов, не страдающих СТР) с помощью МРТ, что позволит получать большее количество последовательностей изображений с большим пространственным и временным разрешением.

В заключение, наши результаты подтверждают идею о том, что КБД обладает анксиолитическими эффектами, которые связаны с действием на лимбические и паралимбические области мозга. Это говорит о потенциальной эффективности КБД для облегчения симптомов тревоги с клиническими проявлениями. Поскольку КБД обладает важными преимуществами по сравнению с доступными в настоящее время фармакологическими средствами для лечения СТР, такими как раннее начало действия и отсутствие важных побочных эффектов, это соединение может быть многообещающим новым терапевтическим средством для лечения генерализованного СТР. Однако для дальнейшего подтверждения этих наблюдений потребуются плацебо-контролируемые долгосрочные исследования с двойной анонимной выборкой.